

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|--|----|---|
| (51) 国際特許分類 5 A61K 47/14 | A1 | (11) 国際公開番号 WO 92/20376 (43) 国際公開日 1992年11月26日 (26.11.1992) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP92/00195 (22) 国際出願日 1992年9月24日 (24.02.92) (30) 優先権データ 特願平3/135421 1991年5月11日 (11.05.91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大宮町408番地 Saga, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 佐藤秀次 (SATO, Syuji) [JP/JP] 山口 久 (YAMAGUCHI, Hisashi) [JP/JP] 野沢 巖 (NOZAWA, Iwao) [JP/JP] 森 健二 (MORI, Kenji) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 伊東辰雄, 外 (ITO, Tatsuo et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門二丁目8番1号 虎ノ門電気ビル Tokyo, (JP) | | (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (54) Title : PERCUTANEOUS ABSORPTION PROMOTER COMPOSITION AND EXTERNAL PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ADMINISTRATION (54) 発明の名称 経皮吸収促進組成物及び経皮外用組成物 (57) Abstract A composition which can promote the percutaneous absorption of drugs, characterized by containing p-hydroxybenzoic esters, water and a lower alcohol as the essential ingredients. An external preparation for percutaneous administration which can permit drugs to be percutaneously absorbed efficiently, characterized by containing p-hydroxybenzoic esters, water, a lower alcohol and a drug. | | |

(57) 要約

パラヒドロキシ安息香酸エステル類、水及び低級アルコールを必須成分として含有することを特徴とし、薬物の経皮吸収を促進させることができる組成物である。

また、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、水、低級アルコール及び薬物を含有することを特徴とし、経皮的に該薬物が効率よく吸収される経皮外用組成物である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB オールバードス
BE ベルギー
BF ブルキナファソ
BG ブルガリア
BJ ハン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GN ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ

MN モンゴル
MR モリタニア
MW モザンビーク
NL オランダ
NO ノルウェー
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国

明 細 書

経皮吸収促進組成物及び経皮外用組成物

技術分野

本発明は経皮吸収促進組成物及び経皮外用組成物に関し、さらに詳細には、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、水及び低級アルコールを必須成分として含有する経皮吸収促進組成物、並びに該組成物に薬物を含有してなる経皮外用組成物に関する。

背景技術

従来より、経皮吸収させることを目的とした製剤として、プラスター剤、パップ剤、軟膏、クリーム、ローション等、種々の剤型のものが使われている。近年、かかる経皮吸収製剤の簡便性、薬効の持続性及び副作用の回避性等が期待され、更に経皮吸収製剤への関心は高まりつつある。

しかし、皮膚の物質透過性は低く、目的とする薬効を十分に得られないのが現状である。このため経皮吸収促進剤の研究が積極的に行われてきている。

例えば、Journal of Controlled Release, 12, 103-112 (1990) 等においてはアルコール類に経皮吸収促進作用があることが報告されている。また、市販されている経皮吸収製剤にもエタノール等のアルコール類を含有

させることにより主薬の経皮からの吸収性を高めているものがある。しかしながら、アルコールによる薬物の吸収促進作用だけでは十分な量を経皮から吸収させることが困難な薬物が多い。また、特開昭61-249934号公報等では低級アルコールに脂肪酸炭化水素類等を併用し、薬物の吸収促進効果を高める試みもなされている。しかし、いずれの方法においても薬物の吸収促進効果は未だ十分には得られていなかった。

ところで、本発明に使用するパラヒドロキシ安息香酸エステル類（パラベン類）は、従来は化粧品や吸水軟膏、親水軟膏等に保存剤として0.1%程度含有されている。また、特開昭62-54759号公報にはパラヒドロキシ安息香酸エステル、エタノール、水等を含有させた組成物が開示されている。しかしながら、該公報においてはかかる組成物が耐水性、経時的安定性、耐微生物性及び使用性に優れたゲル組成物であることが開示されているのみであり、経皮からの薬物の透過を促進することに関しては何ら示唆されていない。さらに、WPI88-368305号公報にはパラヒドロキシ安息香酸エステル類を経粘膜での薬物の吸収促進を目的として使用するものとして例示されているが、パラヒドロキシ安息香酸エステル類を低級アルコール及び水と併用することによって得られる経皮吸収促進作用に関しては何ら開示されておらず、またそれを示唆する記載も全くない。

このように、上記従来公知の方法における経皮に対する薬物の吸収促進作用は未だ充分とはいえず、薬物の種類によっても大きく影響されるなど実用性の面でも多くの問題を有しており、いずれも不十分なものであった。

本発明は、上記従来技術の有する欠点を解消し、薬物の経皮吸収性を著しく高めることが可能な経皮吸収促進組成物、並びに該組成物と薬物とを含有してなる経皮適用の外用組成物を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、上記従来技術の課題を解決すべくパラヒドロキシ安息香酸エステル類と他の基剤との併用による組成物の検討を行い、鋭意研究した結果、低級アルコールと水の系に第3成分としてパラヒドロキシ安息香酸エステル類を添加して得られる組成物が、薬物の経皮吸収性を著しく増大させ、かつ皮膚安全性にも優れてかぶれが生じないことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の経皮吸収促進組成物は、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、水及び低級アルコールを必須成分として含有することを特徴とするものである。

また、本発明の経皮外用組成物は、パラヒドロキシ安息香酸エステル類、水、低級アルコール及び薬物を含有

することを特徴とするものである。

なお、上述したように、パラヒドロキシ安息香酸エステル類は従来より吸水軟膏や親水軟膏において、防腐剤として広く用いられている。しかしながら本発明のごとくパラヒドロキシ安息香酸エステル類、低級アルコール及び水を全て含有する組成物を経皮吸収促進剤として用いた例はかつてなく、これを示唆する公知文献も見当たらない。また、従来より防腐剤として使用されている程度の添加濃度ではパラヒドロキシ安息香酸エステル類は薬物の吸収促進作用を発揮できない傾向にある。従って、本発明のパラヒドロキシ安息香酸エステル類、低級アルコール及び水を含有する経皮吸収促進組成物は本発明者らが初めて見出したものにほかならない。

以下、先ず本発明の経皮吸収促進組成物についてより具体的に説明する。

本発明に使用される低級アルコールは好ましくは炭素数 1 ～ 5、特に好ましくは炭素数 2 ～ 3 のアルコールである。また、本発明にかかる低級アルコールは飽和、不飽和のいずれのものでもよく、また直鎖状、分岐状のいずれのものでもよいが、通常は脂肪族 1 価アルコールが好ましい。かかる好ましい低級アルコールの具体的なものとしてはメチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、i s o-プロピルアルコール等が挙げられる。

本発明にかかる低級アルコールの配合量は、得られる組成物中、好ましくは5～80重量%、より好ましくは10～40重量%であり、さらに皮膚刺激性等も考慮した場合には10～20重量%が特に好ましい。

本発明に使用される水としては精製水等が適宜使用される。上記の水の配合量は、得られる組成物中、好ましくは49～90重量%、より好ましくは50～85重量%、特に好ましくは65～85重量%である。さらに、組み合わせられるアルコールの種類に応じて水の配合割合を適宜決定することが好ましい。本発明にかかる水は、電解質、緩衝剤等を含有してもよく、電解質溶液、緩衝液等として本発明の組成物に含有されてもよい。また、配合される薬物の酸/塩基性に応じて使用する水のpHを適宜調整することが好ましい。

次に、本発明に使用されるパラヒドロキシ安息香酸エステル類、通称パラベン類について述べる。該エステル類のアルコール残基は、飽和または不飽和脂肪族アルコールの残基のいずれでもよく、また直鎖状または分岐状のいずれのものでもよい。本発明にかかるパラヒドロキシ安息香酸エステル類は、そのアルコール残基の炭素数が1～12のものが好ましく、具体的には下記のものが挙げられる。

p-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル P-Hydroxybenzoic acid methylester (メチルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル P-Hydroxybenzoic acid ethylester (エチルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸プロピルエステル P-Hydroxybenzoic acid propylester (プロピルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸ブチルエステル P-Hydroxybenzoic acid butylester (ブチルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸アミルエステル P-Hydroxybenzoic acid amylester (アミルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸ヘキシルエステル P-Hydroxybenzoic acid hexylester (ヘキシルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸ヘプチルエステル P-Hydroxybenzoic acid heptylester (ヘプチルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸オクチルエステル P-Hydroxybenzoic acid octylester (オクチルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸ノニルエステル P-Hydroxybenzoic acid nonylester (ノニルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸デシルエステル P-Hydroxybenzoic acid decylester (デシルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸ウンデシルエステル P-Hydroxybenzoic acid undecylester (ウンデシルパラベン)

p-ヒドロキシ安息香酸ドデシルエステル P-Hydroxybenzoic acid dodecylester (ドデシルパラベン)

さらに、本発明にかかるパラヒドロキシ安息香酸エステル類は、そのアルコール残基の炭素数が3～9のものがより好ましく、さらに好ましくは炭素数4～6のブチルエステル、アミルエステル、ヘキシルエステルである。中でも、パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステルが特に好ましい。

これらのパラヒドロキシ安息香酸エステル類は単独もしくは2種以上のものを併用して使用してもよい。また、パラヒドロキシ安息香酸エステル類の配合量としては、得られる組成物中、好ましくは0.3～20重量%、より好ましくは1～7重量%である。更に、使用するアルコールや添加する薬物の種類や濃度によって上記エステル類の配合量を適宜選択することが好ましく、該

エステル類の効果を最大限に引き出すためにはその活量を考慮して、懸濁し得る濃度またはこれに近い濃度が特に好ましい。例えば、パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステルを20%エタノール水溶液に添加する場合、その配合量は1~10重量%の範囲が望ましい。

次に、本発明の経皮外用組成物についてより具体的に説明する。

本発明の経皮外用組成物に使用されるパラヒドロキシ安息香酸エステル類、水及び低級アルコールに関してはそれぞれ上述の通りである。

本発明の経皮外用組成物に配合されうる薬物としては、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、1-メントール、カンフル、ハッカ油、チモール、ニコチン酸ベンジルエステル、トウガラシエキス、カプサイシン、オキシフェンブタゾン、ペンタゾシン、エプタゾシンフェナゾール、メピリゾール、ピロキシカム、イソキシカム、ベンジダミン、チアルミド、ブフェキサマック、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アクロフェナック、アセメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ジクロフェナック、フェノプロフェン、ビルプロフェン、ナプロキセン、スリンダック、ブノキサプロフェン、メフェナム酸、トルメチン、メチアジン酸、プロチジン酸、プラノプロフェン、ジンタール、フェンブフェン、フェンチアザック、ジフルニザー

ル、ジメピラック、イブプロフェンピコノール、ベンダザック、ミロプロフェン、フルフェナム酸ブチル、ロキソプロフェン、トルフェナム酸、チアプロフェン、4-ビフェニル酢酸、ブトルファノール、オキサプロジン、並びにこれらのエステル誘導体等である皮膚刺激剤及び抗炎症剤；コデイン、エスタゾラム、フルラゼバム、トリアゾラム、ニトラゼバム、ハロキサゾラム、フルニトラゼバム、フルラゼバム等の睡眠鎮静剤；スコボラミン、臭化水素酸スコボラミン等の鎮痙剤；酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾンリン酸エステル、メチルプレドニゾン、酢酸ダイクロリゾン、酢酸メチルプレドニゾン、フルオシノロンアセトニド、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾン、フルオロメソロン、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ピバルサンフルメタゾン、プロピオンサンベキロメタゾン、フルドロキシコルチド、酪酸ヒドロコルチゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、フルオシノニド、プロピオン酸クロベタゾール、吉草酸ジフルコルトロン、ハルシノニド、アムシノニド、吉草酸酢酸プレドニゾン等の副腎皮質ホルモン剤；リドカイン、ベンゾカインアミノ安息香酸エチル、塩酸プロカイン、ジブカイン、プロカイン等の局所麻酔剤；塩酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル、臭化水素酸エブタゾシン、

酒石酸ブトルファノール、塩酸ブブレノルフィン、塩酸メピリジン等の鎮痛薬；塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、フマル酸クレマチン、グリチルリチン酸等の抗ヒスタミン剤；ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、クロラムフェニコール、スルホンアמיד、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、塩酸テトラサイクリン、フラジオマイシン、ロイコマイシン、セファロスポリン、セファレキシン、ネオマイシン硫酸塩、バシトラシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、グラニジンS、ミカマイシン、コリスチン等の抗生物質；塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、マイスタチン、アセトフルファミン、クロトリマゾール、ナリジクス、スルファメチゾール、トルナフテート、ペンタマイシン、アムホテリシンB、ピロールニトリン、ウンデシレン酸、ミコナゾール、トリコマイシン、バリオチン、ハロプロニジン、塩酸ジマゾール、チオコナゾール、トルシクラート、スルコナゾール、オキシコナゾール、クロコナゾール、イソコナゾール等の抗菌・抗真菌剤；サリチル酸、モクタール、クリサロビン等の角質軟化剤；ニトログリセリン、イソシトールヘキサニコチネート、硝酸イソソルビド、ニコランジル、シンナリジン、ジピリダモール、ニフェジピン、フェルナリジン等の血管拡張剤；塩酸エベリゾン、アクロクアロン、チザ

ニジン、カルバミン酸クロフェネシン、塩酸トルリゾン、ガントトレンナトリウム、クロルメザノン、バクロフェン、臭化バンクロニウム、臭化ベクロニウム、メシル酸プロジノール、塩化スキサメトニウム等の筋弛緩薬；アルブレノール、インデノロール、オクスプレノロール、カルテオロール、ブクモール、プフェトロール、プロプラノロール、ピンドロール等の不整脈用剤；カルバマゼピン、クロナゼパム、テオリダジン、ジアゼパム、フルニトラゼパム、クロルプロマジン等の精神安定剤；プレオマイシン、アクラシノマイシン、アドリアマイシン、ベルレオマイシン、5-フルオロウラシル及びその誘導体、マイトマイシン等の抗悪性腫瘍剤；ジギタリス、ジゴキシン、ジギトキシン、ユビデカレノン等の強心剤；テトステロン、エナント酸テトステロン、トリエチステロン、メチルエストレノロン、メストラノール、吉草酸エストラジオール、エチニルエストラジオール等の性ホルモン剤；エチアジド、シクロペンチアジド、ヒドロクロロチアジド、ベンジルヒドロクロロチアジド、ベンドロフルメチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド、フロセミド、ブメタニド、メトラゾン、メフルシド等の利尿剤；レセルピン、クロニジン、ブラゾシン、酢酸グアナベンズ、アロチノロール、ナドロール、ブナゾシン、ペンブトール等の血圧降下剤；ビタミンA、ビタミンD、ビタミンEまたは

その他のビタミン類及びエルゴカルシフェロール、コレカロシフェロール、オタトチミン、リボフラビン酪酸エステル等のビタミン剤；リン酸コデイン、サルブタモール、ツロブテロール、トリメトキノール、プロカテロール、トラニラスト、ケトチフェン、フマル酸フォルモテロール等の鎮咳去たん剤；リゾチーム及びその他の消炎酵素剤；インスリン及びその他の糖尿病治療剤；D-ペニシラミン、ベスタチン、レバミゾール、ロベンザリットナトリウム、プラトニン等の免疫に関与する薬剤；その他コルヒチン；抗けいれん剤；抗マラリア剤；プロスタグランディン類；すい臓ホルモン；生薬エキス；抗かいよう剤等が挙げられる。

これらの薬効成分（薬物）は一種、または二種以上が適宜配合されて用いられる。これらの薬物の配合量としては、得られる組成物中0.001～25重量%の範囲内において使用されることが好ましい。

また、本発明の組成物においては、必要に応じて紫外線吸収剤、抗酸化剤あるいはその他の賦形剤を適宜配合することができる。

本発明の経皮外用組成物はそのまま、あるいは種々の剤型の外用製剤として経皮に適用される。本発明にかかる外用製剤の剤型としては、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル状クリーム剤、ローション剤、リニメント剤、エアゾール剤、点眼剤、坐剤、口腔剤、点鼻剤、硬膏

剤、湿布剤、リザーバー型貼付剤等が挙げられる。なお、これらの各製剤は、本発明の経皮外用組成物を用いて公知の方法に準じて処方することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例及び比較例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらによってなんら限定されるものではない。

実施例 1 ～ 10 及び比較例 1 ～ 10

[実施例 1]

| | |
|--------------------------|-----------|
| (1) ケトプロフェン | 0 . 3 g |
| (2) エチルアルコール | 2 . 0 g |
| (3) パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル | 0 . 1 5 g |
| (4) 水 | 7 . 8 5 g |

[比較例 1]

| | |
|----------------|---------|
| (1) ケトプロフェン | 0 . 3 g |
| (2) エチルアルコール | 2 . 0 g |
| (3) 水 | 8 . 0 g |

(実施例 1 及び比較例 1 における H P L C 測定条件)

| | |
|-----|---------------------------------------|
| 検出器 | U V 2 5 4 n m |
| 移動相 | 液クロ用アセトニトリル / 0 . 1 % リン酸 = 5 0 / 5 0 |
| 流速 | 1 . 0 m l / m i n |

カラム O D S 4 . 6 m m X 2 5 0 c m

カラム温度 4 0 ° C

[実施例 2]

(1) ジクロフェナックナトリウム 2 . 1 g

(2) エチルアルコール 2 . 0 g

(3) パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル
0 . 1 5 g

(4) 水 7 . 8 5 g

[比較例 2]

(1) ジクロフェナックナトリウム 2 . 1 g

(2) エチルアルコール 2 . 0 g

(3) 水 8 . 0 g

(実施例 2 及び比較例 2 における H P L C 測定条件)

検出器 U V 2 8 6 n m

移動相 液クロ用メタノール / 0 . 1 % リン酸
= 7 . 5 / 2 . 5

流速 1 . 0 m l / m i n

カラム O D S 4 . 6 m m X 2 5 0 c m

カラム温度 4 0 ° C

[実施例 3]

(1) 塩酸モルヒネ 1 . 4 g

(2) エチルアルコール 2 . 0 g

(3) パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル
0 . 1 5 g

(4) 水 7 . 8 5 g

[比較例 3]

(1) 塩酸モルヒネ 1 . 4 g

(2) エチルアルコール 2 . 0 g

(3) 水 8 . 0 g

(実施例 3 及び比較例 3 における H P L C 測定条件)

検出器 U V 2 3 0 n m

移動相 液クロ用アセトニトリル / 0 . 1 % リ
ン酸 = 3 5 / 6 5 + 5 m M S D S

流速 1 . 5 m l / m i n

カラム O D S 4 . 6 m m X 1 5 0 c m

カラム温度 4 0 ° C

[実施例 4]

(1) アンチピリン 1 . 0 g

(2) エチルアルコール 2 . 0 g

(3) パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル
0 . 1 5 g

(4) 水 7 . 8 5 g

[比較例 4]

(1) アンチピリン 1 . 0 g

(2) エチルアルコール 2 . 0 g

(3) 水 8 . 0 g

(実施例 4 及び比較例 4 における H P L C 測定条件)

検出器 U V 2 4 5 n m

移動相 液クロ用アセトニトリル／0.1%リン酸 = 35 / 65
流速 1.5 ml / min
カラム ODS 4.6 mm X 150 cm
カラム温度 40℃

[実施例 5]

(1) ペンタゾシン 1.0 g
(2) エチルアルコール 2.0 g
(3) パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル 0.15 g
(4) 水 (pH 5.0 リン酸緩衝液) 7.85 g

[比較例 5]

(1) ペンタゾシン 1.0 g
(2) エチルアルコール 2.0 g
(3) 水 (pH 5.0 リン酸緩衝液) 8.0 g

(実施例 5 及び 比較例 5 における HPLC 測定条件)

検出器 蛍光 EX 290 nm EM 310 nm
移動相 液クロ用アセトニトリル／0.1%リン酸 = 40 / 60 + 5 mM SDS
流速 1.0 ml / min
カラム ODS 4.6 mm X 250 cm
カラム温度 40℃

[実施例 6]

(1) 塩酸エベリゾン 0.1 g

- (2) エチルアルコール 2.0 g
(3) パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル 0.15 g
(4) 水 7.85 g

[比較例 6]

- (1) ペンタゾシン 0.1 g
(2) エチルアルコール 2.0 g
(3) 水 8.0 g

(実施例 6 及び 比較例 6 における H P L C 測定条件)

検出器 UV 257 nm
移動相 液クロ用アセトニトリル / 2 % 酢酸
= 50 / 50 + 5 mM 1 - ヘプタン
酸スルホン酸ナトリウム
流速 1.0 ml / min
カラム ODS 4.6 mm X 150 cm
カラム温度 40 °C

[実施例 7]

- (1) エタノール 3.9 g
(2) 水 5.6 g
(3) パラヒドロキシ安息香酸 n - ヘキシルエステル 0.5 g
(4) 塩酸モルヒネ 1.4 g

[比較例 7]

- (1) エタノール 3.9 g

(2) 水 6 . 1 g

(3) 塩酸モルヒネ 1 . 4 g

(実施例 7 及び比較例 7 における H P L C 測定条件)

検出器 U V 2 3 0 n m

移動相 液クロ用アセトニトリル / 0 . 1 % リ

ン酸 = 3 5 / 6 5 + 5 m M S D S

流速 1 . 5 m l / m i n

カラム O D S 4 . 6 m m X 1 5 0 c m

カラム温度 4 0 ° C

[実施例 8]

(1) エタノール 3 . 5 g

(2) 水 6 . 0 g

(3) パラヒドロキシ安息香酸 n - ノニルエステル

0 . 5 g

(4) 塩酸モルヒネ 1 . 4 g

[比較例 8]

(1) エタノール 3 . 5 g

(2) 水 6 . 5 g

(3) 塩酸モルヒネ 1 . 4 g

(実施例 8 及び比較例 8 における H P L C 測定条件)

検出器 U V 2 3 0 n m

移動相 液クロ用アセトニトリル / 0 . 1 % リ

ン酸 = 3 5 / 6 5 + 5 m M S D S

流速 1 . 5 m l / m i n

カラム O D S 4 . 6 m m X 1 5 0 c m

カラム温度 4 0 ° C

[実施例 9]

(1) エタノール 3 . 5 g

(2) 水 6 . 0 g

(3) パラヒドロキシ安息香酸 n - ドデシルエステル
0 . 5 g

(4) 塩酸モルヒネ 1 . 4 g

[比較例 9]

(1) エタノール 3 . 5 g

(2) 水 6 . 5 g

(3) 塩酸モルヒネ 1 . 4 g

(実施例 9 及び比較例 9 における H P L C 測定条件)

検出器 U V 2 3 0 n m

移動相 液クロ用アセトニトリル / 0 . 1 % リ
ン酸 = 3 5 / 6 5 + 5 m M S D S

流速 1 . 5 m l / m i n

カラム O D S 4 . 6 m m X 1 5 0 c m

カラム温度 4 0 ° C

[実施例 1 0]

(1) エタノール 2 . 0 g

(2) 水 7 . 8 5 g

(3) パラヒドロキシ安息香酸 n - アミルエステル
0 . 1 5 g

(4) 塩酸モルヒネ

1.4 g

[比較例 10]

(1) エタノール

2.0 g

(2) 水

8.0 g

(3) 塩酸モルヒネ

1.4 g

(実施例 10 及び 比較例 10 における H P L C 測定条件)

検出器 U V 230 nm

移動相 液クロ用アセトニトリル / 0.1% リン酸 = 35 / 65 + 5 mM S D S

流速 1.5 ml / min

カラム O D S 4.6 mm X 150 cm

カラム温度 40℃

実施例 1 ~ 10 においては、前記低級アルコールに前記の水、パラヒドロキシ安息香酸エステル類及び薬物をそれぞれ加え、各実施例の試験溶液を調製した。

また比較例 1 ~ 10 においては、前記低級アルコールに前記の水及び薬物をそれぞれ加え、各比較例の試験溶液を調製した。

それぞれの試験溶液をスクリーキャップ付き試験管に入れ、溶媒が蒸発しないようにして 37℃ の恒温層に置いて 122 回 / 分で 12 時間振盪した。

次に、37℃ に保った横型 2 - チャンバー拡散セルにヘアレスラット腹部から摘出した皮膚を固定し、角質層

側セルに各試験溶液を2.7 ml 入れた。皮膚真皮側セルには生理食塩水を入れ、経時的に真皮側溶液を1 ml 採取し、その溶液にメタノールを入れて除タンパクした後、その溶液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて上記諸条件で定量し、角質層側から真皮側への薬物の透過量を求めた。

そして、実施例1～10及び比較例1～10において測定された透過量から、下記式(1)に従って吸収促進率を算出し、本発明の組成物による薬物の吸収促進効果を評価した。

$$\text{吸収促進率} = A / B \quad (1)$$

A：各実施例における8時間目迄の薬物の最大皮膚透過量

B：各比較例（実施例に対応した比較例）における8時間目迄の薬物の最大皮膚透過量

得られた結果を下記の第1表に示す。

第 1 表

| 実施例／比較例 | 1/1 | 2/2 | 3/3 | 4/4 | 5/5 | 6/6 | 7/7 | 8/8 | 9/9 | 10/10 |
|---------|-----|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| 吸収促進率 | 3.3 | 22.6 | 964 | 5 | 9.0 | 2.0 | 391 | 293 | 176 | 1087 |

第 1 表に示した結果から明らかなように、本発明の経皮吸収促進組成物を含有する本発明の経皮外用組成物（実施例 1 ～ 10）を用いると、パラヒドロキシ安息香酸エステル類を含有しない従来の組成物（比較例 1 ～ 10）を用いた場合と比較して、薬物の経皮吸収性が著しく向上した。

次に、本発明の組成物を用いた種々の製剤の処方例を示す。さらに、本発明にかかるそれら製剤の薬物の吸収促進率を、従来の製剤（比較処方例）と比較して評価し、その結果を示す。

処方例 1 ～ 5 及び比較処方例 1 ～ 5

[処方例 1] (ゲル剤)

| | | |
|-----|--|-------|
| (1) | ^{ketoprofen} ケトプロフェン | 0.3 g |
| (2) | ^{ethyl alcohol} エチルアルコール | 4.0 g |
| (3) | ^{phthalylbenzoic anty ester} パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル | 0.5 g |
| (4) | ^{carbony vinyl polymer} カルボキシビニルポリマー | 0.1 g |
| (5) | ^{diisopropanolamine} ジイソプロパノールアミン | 0.1 g |
| (6) | ^{water} 水 | 5.3 g |

カルボキシビニルポリマー 0.1 g を水 3.0 g に膨潤させ、これにエタノール 4.0 g、ケトプロフェン 0.3 g、パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル 0.5 g を加え攪拌した。次に、得られた混合物に、ジ

イソプロパノールアミン 0.1 g を水 2.3 g に溶解したものを加え、全体が均一になるまで充分に混合してゲル剤を調製した。

[比較処方例 1]

| | | |
|-------|---|-------|
| (1) | ^{ketoprophen} ケトプロフェン | 0.3 g |
| (2) | ^{ethyl alcohol} エチルアルコール | 4.0 g |
| (3) | ^{water} 水 | 5.8 g |
| (4) | ^{carboxy vinyl polymer} カルボキシビニルポリマー | 0.1 g |
| (5) | ^{diisopropanolamine} ジイソプロパノールアミン | 0.1 g |

バラヒドロキシ安息香酸ブチルエステルを添加しなかった以外は処方例 1 の製造法に準じてゲル剤を調製した。

[処方例 2] (ゲル・クリーム剤)

| | | |
|-------|--------------------|--------|
| (1) | ジクロフェナックナトリウム | 2.1 g |
| (2) | エチルアルコール | 2.0 g |
| (3) | バラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル | 0.15 g |
| (4) | 白色ワセリン | 0.5 g |
| (5) | 流動パラフィン | 0.3 g |
| (6) | カルボキシビニルポリマー | 0.2 g |
| (7) | ジイソプロパノールアミン | 0.1 g |
| (8) | 水 | 6.75 g |

白色ワセリン 0.5 g と流動パラフィン 0.3 g を混合して加熱溶解した後、予め加温した水 6.75 g にエ

チルアルコール 2.0 g、パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル 0.15 g、ジクロフェナックナトリウム 2.1 g を溶解させたものを加えた。その後、得られた混合物にカルボキシビニルポリマー 0.2 g を徐々に加えて充分分散させた後、ジイソプロパノールアミン 0.1 g を加えて pH を調製してゲル・クリーム剤を作った。

[比較処方例 2]

| | | |
|-------|---------------|-------|
| (1) | ジクロフェナックナトリウム | 2.1 g |
| (2) | エチルアルコール | 2.0 g |
| (3) | 白色ワセリン | 0.5 g |
| (4) | 流動パラフィン | 0.3 g |
| (5) | カルボキシビニルポリマー | 0.2 g |
| (6) | ジイソプロパノールアミン | 0.1 g |
| (7) | 水 | 6.9 g |

パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステルを添加しなかった以外は処方例 2 の製造法に準じてゲル・クリーム剤を調製した。

[処方例 3] (リザーバー型製剤)

| | | |
|-------|--------------------|--------|
| (1) | 塩酸モルヒネ | 1.4 g |
| (2) | エチルアルコール | 2.0 g |
| (3) | パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル | 0.15 g |
| (4) | ポリビニルピロリドン | 1.0 g |

(5) 水

6.85 g

エチルアルコール 2.0 g に水 6.85 g、塩酸モルヒネ 1.4 g、パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル 0.15 g を溶解混合し、さらにポリビニルピロリドン を徐々に加えてゲルを調製した。次に、ポリエステル系フィルムを支持体とした薬物貯蔵層に調製したゲルを入れ、支持体周辺部に粘着層を、薬物放出面に微多孔膜と粘着層を配置することによりリザーバー型製剤を作成した。

[比較処方例 3]

(1) 塩酸モルヒネ

1.4 g

(2) エチルアルコール

2.0 g

(3) ポリビニルピロリドン

1.0 g

(4) 水

7.0 g

パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステルを添加しなかった以外は処方例 3 の製造法に準じてリザーバー型製剤を作成した。

[処方例 4] (リニメント剤)

(1) アンチピリン

1.0 g

(2) エチルアルコール

2.0 g

(3) パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル

0.15 g

(4) ミリスチン酸イソプロピル

0.4 g

(5) 水

7.45 g

エチルアルコール 2.0 g にアンチピリン 1.0 g、
バラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル 0.15 g、ミ
リスチン酸イソプロピル 0.4 g、水 7.45 g を混合
溶解し、所定の容器に入れてリニメント剤を調製し
た。

[比較処方例 4]

| | |
|--------------------|-------|
| (1) アンチピリン | 1.0 g |
| (2) エチルアルコール | 2.0 g |
| (3) ミリスチン酸イソプロピル | 0.4 g |
| (4) 水 | 7.6 g |

バラヒドロキシ安息香酸ブチルエステルを添加しな
かった以外は処方例 4 の製造法に準じてリニメント剤を調
製した。

[処方例 5] (リザーバー型製剤)

| | |
|--------------------------|--------|
| (1) ペンタゾシン | 1.0 g |
| (2) エチルアルコール | 2.0 g |
| (3) バラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル | 0.15 g |
| (4) ポリビニルアルコール | 1.0 g |
| (5) 水 | 6.85 g |

エチルアルコール 2.0 g に水 6.85 g、ペンタゾ
シン 1.0 g、バラヒドロキシ安息香酸ブチルエステル
0.15 g を溶解混合し、さらに加熱しながらポリビニ
ルアルコール 1.0 g を徐々に加えてゲルを調製した。

次にポリエステル系フィルムを支持体とした薬物貯蔵層に調製したゲルを入れ、支持体周辺部に粘着層を、薬物放出面にエチレン酢酸ビニル膜を配置し、シリコン処理した剥離ライナーで薬物放出面と粘着層を覆うことによりリザーバー型製剤を作成した。

〔比較処方例 5〕

| | |
|----------------|-------|
| (1) ペンタゾシン | 1.0 g |
| (2) エチルアルコール | 2.0 g |
| (3) ポリビニルアルコール | 1.0 g |
| (4) 水 | 7.0 g |

パラヒドロキシ安息香酸ブチルエステルを添加しなかった以外は処方例 5 の製造法に準じてリザーバー型製剤を調製した。

以上の処方例 1～5 及び比較処方例 1～5 において得られた各製剤を用いて、それぞれ前述の実施例 1～5 及び比較例 1～5 と同様の方法で薬物の透過量を測定し、吸収促進率を算出して本発明にかかる製剤における薬物の吸収促進効果を評価した。

得られた結果を下記の第 2 表に示す。

第 2 表

| 処方例 / 比較処方例 | 1/1 | 2/2 | 3/3 | 4/4 | 5/5 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 吸収促進率 | 1.2 | 16 | 50 | 4 | 1.4 |

第 2 表に示した結果から明らかなように、本発明の組成物を用いた製剤（処方例 1～5）は、パラヒドロキシ安息香酸エステル類を含有しない従来の製剤（比較処方例 1～5）に比べて、薬物の経皮吸収性が非常に高いものであった。

産業上の利用可能性

前記のパラヒドロキシ安息香酸エステル類、水及び低級アルコールを必須成分とする本発明の経皮吸収促進組成物は、難吸収性である薬物に対しても顕著な経皮吸収促進作用を有するため、経皮適用を目的とする薬物の製剤化に大きく寄与する。

また、上記経皮吸収促進組成物にさらに薬物を含有してなる本発明の経皮外用組成物組成物においては、薬物の皮膚透過性が非常に高く、また経皮投与外用製剤としてあらゆる剤型に応用できるので、医薬産業上大変有用である。

請求の範囲

1. パラヒドロキシ安息香酸エステル類、水及び低級アルコールを必須成分として含有することを特徴とする経皮吸収促進組成物。

2. 前記パラヒドロキシ安息香酸エステル類を0.3～20重量%、前記水を49～90重量%、前記低級アルコールを5～80重量%それぞれ含有することを特徴とする、請求の範囲第1項記載の経皮吸収促進組成物。

3. パラヒドロキシ安息香酸エステル類、水、低級アルコール及び薬物を含有することを特徴とする経皮外用組成物。

4. 前記パラヒドロキシ安息香酸エステル類を0.3～20重量%、前記水を49～90重量%、前記低級アルコールを5～80重量%、前記薬物を0.001～25重量%それぞれ含有することを特徴とする、請求の範囲第3項記載の経皮外用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP92/00195

| | | |
|--|---|--------------------------|
| I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) * | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC | | |
| Int. Cl ⁵ A61K47/14 | | |
| II. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum Documentation Searched † | | |
| Classification System | Classification Symbols | |
| IPC | A61K47/14, A61K9/00-9/12, 9/70 | |
| Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ‡ | | |
| III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT * | | |
| Category * | Citation of Document, †† with Indication, where appropriate, of the relevant passages †‡ | Relevant to Claim No. †‡ |
| X | JP, A, 58-185514 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), October 29, 1983 (29. 10. 83), Lines 14 to 20, lower left column, page 2, lines 15 to 17, upper left column, page 3 (Family: none) | 3 |
| Y | JP, A, 58-185514 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), October 29, 1983 (29. 10. 83), Lines 4 to 18, upper right column, lines 15 to 17, upper left column, page 3 (Family: none) | 4 |
| Y | JP, A, 62-120309 (Eli Lilly and Co.), June 1, 1987 (01. 06. 87), Lines 15 to 17, lower left column, page 1 & US, A, 4,797,272 | 4 |
| <p>* Special categories of cited documents: ††</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> | | |
| IV. CERTIFICATION | | |
| Date of the Actual Completion of the International Search | Date of Mailing of this International Search Report | |
| May 12, 1992 (12. 05. 92) | June 2, 1992 (02. 06. 92) | |
| International Searching Authority | Signature of Authorized Officer | |
| Japanese Patent Office | | |

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/00195

| | | |
|---|--|--|
| I. 発明の属する分野の分類 | | |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl⁸ A 61 K 47 / 14 | | |
| II. 国際調査を行った分野 | | |
| 調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料 | | |
| 分 類 体 系 | 分 類 記 号 | |
| IPC | A 61 K 47 / 14. A 61 K 9 / 00 - 9 / 12. 9 / 70 | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行ったもの | | |
| III. 関連する技術に関する文献 | | |
| 引用文献の カテゴリー※ | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 請求の範囲の番号 |
| X | JP. A. 58-185514 (久光製薬株式会社). 29. 10月. 1983 (29. 10. 83). 第2頁左下欄第14-20行. 第3頁左上欄第15-17行. (ファミリーなし) | 3 |
| Y | JP. A. 58-185514 (久光製薬株式会社). 29. 10月. 1983 (29. 10. 83). 第3頁右上欄第4-18行. 第3頁左上欄第15-17行. (ファミリーなし) | 4 |
| Y | JP. A. 62-120309 (イーライ・リリー・アンド・カンパニー). 1. 6月. 1987 (01. 06. 87). 第1頁左下欄第15-17行& US. A. 4.797272 | 4 |
| ※引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献 | | |
| IV. 認 証 | | |
| 国際調査を完了した日 12. 05. 92 | 国際調査報告の発送日 02.06.92 | |
| 国際調査機関 日本国特許庁 (ISA/JP) | 権限のある職員 特許庁審査官 | 4, C 7, 3, 2, 9 後 藤 圭 次 |